



FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO
UNIVERSIDADE DO PORTO

Perda ponderal e variações hormonais relacionadas com a saciedade

Weight loss and hormonal variations related to satiety

Ana Sofia Bessa Meireles

Orientado por: Dra. Diva Bizarro de Figueiredo Melim

Monografia

1.º Ciclo em Ciências da Nutrição

Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto

Porto, 2018

Resumo

A nível Mundial, em 2016, mais de 39% dos adultos com mais de 18 anos tinham excesso de peso, sendo 13% obesos. O enfraquecimento da resposta pós-prandial à ingestão de alimentos das hormonas relacionadas com a saciedade é uma característica comum da obesidade e isto pode estar associado a uma menor saciedade e a uma maior ingestão de alimentos. Aquando da ingestão alimentar, os sinais de saciedade chegam ao cérebro pela circulação ou através do nervo vago. Algumas hormonas como a CCK, o GLP-1, o PYY, a insulina e a leptina, desempenham ações anorexigénicas; outras, como a grelina desempenham ações orexigénicas.

Na perda de peso induzida por restrição energética surgem alterações compensatórias nas hormonas relacionadas com a saciedade. Estas alterações condicionam a regulação do apetite e podem conduzir a um aumento do consumo alimentar e facilitar o reganho de peso. Na perda de peso induzida pela prática de exercício físico, simultaneamente a um aumento da sensação de fome em jejum parecem haver melhorias nos sinais de saciedade pós-prandiais, o que pode revelar um melhor controlo do apetite. Já na perda de peso induzida por cirurgia bariátrica também surgem alterações nos padrões hormonais, alterações estas que parecem promover um consumo alimentar reduzido nos doentes sujeitos a este tipo de intervenção devido a um melhor controlo do apetite.

Esta monografia consiste numa revisão da literatura que visa esclarecer a relação entre a perda ponderal e as alterações hormonais relacionadas com a saciedade e a regulação do apetite.

Palavras-Chave: Perda ponderal, Exercício, Cirurgia Bariátrica, Resposta de Saciedade, Hormonas

Abstract

Globally, by 2016, over 39% of adults over 18 years were overweight, with 13% obese. The weakening of the postprandial response to food intake from satiety-related hormones is a common feature of obesity, and this may be associated with decreased satiety and increased food intake. When food is ingested, signs of satiety reach the brain through the circulation or the vagus nerve. Some hormones such as CCK, GLP-1, PYY, insulin and leptin, perform anorexigenic actions; others, such as ghrelin, perform orexigenic actions.

In weight loss induced by energy restriction, compensatory alterations arise in hormones related to satiety. These changes condition appetite regulation and may lead to increased food intake and facilitate weight regain. In weight loss induced by exercise, simultaneously with an increase in the sensation of hunger in the fasting state there seems to be improvements in postprandial signs of satiety, which may reveal a better control of the appetite. In its turn, weight loss induced by bariatric surgery also appears to produce alterations in the hormonal patterns, alterations that seem to promote a reduced food intake in the patients subjected to this type of intervention due to a better control of the appetite.

This document presents a review of the literature that aims to clarify the relationship between weight loss and hormonal changes related to satiety and appetite regulation.

Key-Words: Weight loss, Exercise, Bariatric Surgery, Satiety Response, Hormones

Lista de siglas

BGYR – *Bypass* gástrico em Y de Roux

CCK – Colecistocinina

GLP-1 - *Glucagon like peptide-1*

IMC – Índice de Massa Corporal

PYY – Peptídeo YY

SG – *Sleeve* gástrico

Sumário

Resumo e Palavras-chave.....	i
Abstract and Key-words	ii
Lista de siglas.....	iv
Introdução	1
Metodologia.....	4
Perda de peso induzida por restrição energética e alterações hormonais relacionadas com a saciedade	4
Perda de peso induzida por exercício e alterações hormonais relacionadas com a saciedade	7
Perda de peso induzida por cirurgia bariátrica e alterações hormonais relacionadas com a saciedade	9
Análise Crítica e Conclusões.....	13
Referências	17

Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o excesso de peso e a obesidade estão definidos como uma acumulação anormal ou excessiva de gordura que pode prejudicar a saúde. Para classificar um indivíduo adulto como tendo excesso de peso ou obesidade, a ferramenta mais usada é o Índice de Massa Corporal (IMC), sendo que este índice relaciona o peso com a estatura. De acordo com a OMS, um indivíduo tem excesso de peso se tiver um IMC igual ou superior a 25 kg/m² e é obeso se o seu IMC for superior a 30 kg/m².

A nível Mundial, a prevalência de obesidade quase triplicou desde 1975. Em 2016, mais de 1,9 mil milhões de adultos (39%) com mais de 18 anos tinham excesso de peso e destes, mais de 650 milhões (13%) eram obesos. Ter um IMC aumentado é um dos principais fatores de risco para doenças crónicas não transmissíveis como doenças cardiovasculares, diabetes, doenças articulares e alguns tipos de cancro⁽¹⁾. É provável que a crescente prevalência de obesidade se deva a fatores relacionados com o ambiente e estilos de vida atuais como a necessidade reduzida de esforço físico no exercício das profissões e o acesso facilitado a alimentos altamente palatáveis ⁽²⁾.

O peso corporal é regulado por um complexo sistema neuro-hormonal que reflete a importância biológica fundamental do balanço energético e do suprimento de nutrientes. A regulação homeostática da ingestão alimentar ocorre através da integração central de sinais no núcleo arqueado do hipotálamo, no tronco cerebral e em partes do córtex e do sistema límbico^(3, 4). Aquando da ingestão alimentar, os sinais de saciedade chegam ao cérebro pela circulação ou por via do nervo vago.

Estas hormonas podem ser libertadas tanto pelo trato digestivo (na presença de estímulos como a distensão gástrica ou a presença de nutrientes) como pelo tecido adiposo. Provenientes do trato digestivo, destacamos a colecistocinina (CCK), o *Glucagon like peptide-1* (GLP-1), o Peptídeo YY (PYY) e a grelina. Entre estas, a grelina é a única com efeito orexigénico, enquanto todas as outras desempenham uma ação anorexigénica. A insulina, produzida pelas células β do pâncreas e libertada após cada refeição, desempenha também um papel importante como sinal de saciedade. Já produzida, predominantemente, no tecido adiposo, existe a leptina que circula em níveis proporcionais aos níveis de gordura corporal e suprime a ingestão alimentar através da estimulação de neurónios supressores do apetite e inibição de neurónios orexigénicos no cérebro⁽⁵⁻⁷⁾.

Uma característica comum da obesidade é o enfraquecimento da resposta pós-prandial à ingestão de alimentos das hormonas relacionadas com a saciedade⁽⁸⁾, como o GLP-1 e o PYY, o que pode estar associado a uma menor saciedade e a uma maior ingestão de alimentos⁽⁹⁾. Também os níveis de leptina e grelina parecem não obedecer ao comportamento esperado nos indivíduos obesos: se seria expectável que estivessem diminuídos e aumentados respetivamente, verificando-se o contrário. Os níveis de leptina aumentados e os de grelina diminuídos podem traduzir uma situação de resistência à leptina e hipersensibilidade à grelina nestes doentes, alterações que também prejudicam a regulação da saciedade⁽¹⁰⁾.

A base para o tratamento de um doente obeso deve consistir numa abordagem multifatorial e abrangente, incluindo mudanças comportamentais e do estilo de vida, alterações nos hábitos alimentares e aumento da atividade física⁽¹¹⁻¹³⁾. Ao prescrever um plano alimentar para perda ponderal, além do défice

energético, essencial para o alcance da perda de peso, este deverá fornecer benefícios adicionais para a saúde e ainda é importante garantir que o doente consiga aderir a esse plano ⁽¹³⁻¹⁶⁾. O aumento da prática de atividade física demonstra ser um importante componente no tratamento desta patologia e, sobretudo, na manutenção da perda de peso conseguida⁽¹¹⁾. As recomendações nos Estados Unidos e no Reino Unido preconizam um aumento gradual da prática de atividade física aeróbica até se atingir um total superior a 150 minutos por semana (> 30min/dia, pelo menos 5 dias por semana)^(14, 17). Entretanto, a cirurgia bariátrica tem sido cada vez mais usada como uma opção no tratamento da obesidade, principalmente desde que surgiram os procedimentos laparoscópicos, e parece que este tratamento está, não só associado à melhoria da qualidade de vida dos doentes, mas também à melhoria de várias outras comorbilidades como a Diabetes Mellitus tipo 2 e a apneia do sono⁽¹⁸⁾. A cirurgia bariátrica pode ser realizada em doentes com IMC > 40 kg/m² ou em doentes com IMC > 35kg/m² com comorbilidades associadas relacionadas com a obesidade, que não tenham conseguido perder peso através de intervenções no estilo de vida. Este tem sido demonstrado como o método mais eficaz de tratamento da obesidade a longo prazo^(11, 13, 19). Uma outra alternativa que tem surgido na tentativa de perda de peso é a farmacoterapia, no entanto esta opção parece nem sempre ser capaz de permitir uma perda de peso clinicamente significativa (> 5% do peso corporal total) ou uma manutenção da perda de peso conseguida. ^(14, 17, 20)

O objetivo deste trabalho é sintetizar a informação acerca das alterações hormonais relacionadas com a saciedade decorrentes da perda de peso provocada

por restrição energética, exercício físico ou cirurgia bariátrica e o seu impacto no controlo do apetite.

Metodologia

Para a pesquisa de base desta monografia foram usadas as bases de dados PubMed e Scopus. Foram selecionados os seguintes termos de pesquisa e palavras-chave: *weight loss, weight loss induced by diet, weight loss induced by exercise, weight loss induced by bariatric surgery, gastric hormones, gastric peptides, gut hormones, appetite, satiety, weight regain, weight change*. A seleção inicial dos artigos utilizados foi feita a partir da leitura do título e resumo do artigo e após a leitura do texto integral foram selecionados os artigos efetivamente referenciados. Para a realização da referenciação bibliográfica foi utilizada a ferramenta EndNote versão 8 sob o modelo FCNAUP_2010.

Perda de peso induzida por restrição energética e alterações hormonais relacionadas com a saciedade

A perda de peso induzida por restrição energética faz-se acompanhar por várias mudanças fisiológicas que podem promover o reganho de peso⁽²¹⁾. A redução da ingestão energética conduz a um balanço energético negativo capaz de despoletar uma série de mecanismos compensatórios adaptativos cujo objetivo é a prevenção da fome. Estes mecanismos envolvem alterações nos níveis de hormonas que regulam o apetite, redução do gasto energético e aumento do apetite⁽²²⁾. Algumas destas alterações podem persistir após o período inicial de perda de peso e permanecer durante um ano ou mais⁽²¹⁾.

Em indivíduos obesos e não obesos submetidos a restrição energética e em situação de perda de peso ativa verifica-se uma diminuição significativa dos níveis plasmáticos de leptina^(23, 24). Aquando da redução destes níveis para valores inferiores a um determinado limiar, é comum surgir uma diminuição da sensação de saciedade, aumento da fome e um consequente aumento da ingestão alimentar⁽²⁵⁾. Em relação à grelina, hormona envolvida na regulação do peso corporal a longo termo, verifica-se um aumento dos seus níveis plasmáticos em jejum, em indivíduos obesos sujeitos a restrição energética por um período de 6 meses, o que pode refletir uma resposta adaptativa que “limita” a perda de peso^(24, 26, 27). Nas mesmas condições, com a restrição energética e a perda de peso, regista-se ainda uma diminuição dos níveis de insulina circulantes em jejum bem como uma melhoria na sensibilidade à insulina^(24, 28). No que diz respeito ao PYY, hormona intestinal com responsabilidade na inibição da ingestão alimentar, parece que, em indivíduos obesos, este se encontra em menores níveis aquando da perda de peso^(24, 29). A CCK, que intervém na mediação da saciação (término da refeição) e da saciedade, também se encontra reduzida nestes indivíduos quando submetidos a perda de peso através de restrição energética.⁽³⁰⁾ Quanto aos níveis de GLP-1, peptídeo responsável pela regulação da ingestão alimentar, sabe-se que, em indivíduos obesos que perderam peso com recurso a uma dieta hipoenergética, se encontram diminuídos^(31, 32).

Sumithran *et al.*⁽³³⁾ realizaram um estudo em cinquenta indivíduos com excesso de peso que foram submetidos a um período de 10 semanas com dieta de muito baixo valor energético. Era esperado pelos autores que os indivíduos perdessem 10% ou mais do seu peso inicial. Foram avaliados os níveis plasmáticos

em jejum e pós-prandiais de grelina (acilada), GLP-1 ativo, polipeptídeo gástrico inibitório, polipeptídeo pancreático, amilina, PYY, insulina, leptina e CCK, na semana 0, 10 e 62 após o início do estudo. Durante o período de perda de peso, registou-se uma diminuição acentuada nos valores plasmáticos médios de leptina em jejum. Além destes, os níveis médios de PYY, CCK e amilina também baixaram significativamente. Em relação aos níveis de grelina, estes aumentaram significativamente com a perda de peso, bem como os níveis de polipeptídeo pancreático. No que toca ao peptídeo gástrico inibitório os seus níveis aumentaram em comparação com a semana 0 e os níveis de GLP-1 não se alteraram significativamente. Finalmente, foi também evidente uma diminuição dos níveis de insulina. Muitas destas alterações persistiram 12 meses após a perda de peso, mesmo após o início da recuperação do peso perdido, o que sugere que o reganho de peso entre obesos que perderam peso tem uma base fisiológica forte relacionada com o impacto das alterações hormonais e não se deve apenas à recuperação de velhos hábitos. Em termos de apetite, este estudo mostrou ainda que a sensação de fome, o desejo de comer e consumo prospetivo eram significativamente maiores tanto após a perda de peso como um ano depois (semana 10 e 62, respetivamente), em comparação com o período antes da intervenção (semana 0).

No geral, a maioria dos estudos descreve que a exposição de indivíduos com excesso ponderal e obesos a uma restrição energética e subsequente perda de peso provocam alterações compensatórias nas hormonas relacionadas com a saciedade. Estas alterações condicionam a regulação do apetite, o que pode conduzir a um consumo alimentar aumentado e assim facilitar o (re)ganho de peso.

Perda de peso induzida por exercício e alterações hormonais relacionadas com a saciedade

O exercício físico é frequentemente utilizado como método para o controlo do peso corporal através do aumento do gasto energético, com o objetivo de criar um balanço energético negativo. Indiretamente, a prática de exercício físico também pode influenciar o peso corporal através da modulação do apetite e subsequentemente da ingestão energética, por meio de alterações comportamentais e metabólicas compensatórias que irão determinar o seu efeito no peso e composição corporal^(34, 35). Tem sido mostrado que o exercício físico melhora a regulação do apetite a curto prazo, o que acontece devido a comportamentos alimentares mais sensíveis à ingestão energética prévia⁽³⁶⁾. No entanto, ainda existem muito poucos estudos que relacionem a prática de exercício, a perda de peso e o seu efeito nas concentrações de hormonas relacionadas com a saciedade e o apetite.

Ao comparar um défice energético induzido por restrição da ingestão alimentar com um défice induzido por episódios de exercício físico, verifica-se que o primeiro estimula aumentos compensatórios no apetite, ao contrário do segundo, em que não ocorrem alterações da percepção do apetite⁽³⁷⁾.

Martins *et al.*⁽³⁸⁾ desenvolveram um estudo em indivíduos com excesso de peso ou obesidade, saudáveis e sedentários, submetidos a um programa de 12 semanas de exercício (5 dias/semana), induzindo um défice de 500 kcal por sessão, mantendo a dieta normal, com redução significativa do peso corporal. Com esta intervenção mostrou a ocorrência de uma redução significativa dos níveis de insulina em jejum e um aumento também significativo da sensibilidade a esta em

jejum, e mostrou ainda um aumento significativo dos níveis plasmáticos em jejum de grelina acilada. Neste mesmo estudo não se observaram alterações significativas dos níveis plasmáticos em jejum de grelina total, GLP-1 e PYY, no entanto verificou-se uma tendência para uma libertação pós-prandial tardia (90 a 180 minutos após a refeição) aumentada de GLP-1. Este estudo concluiu então que a perda de peso induzida pela prática de exercício físico crónico pode aumentar o desejo de comer e a sensação de fome em jejum mas, por outro lado, pode também promover uma melhoria na resposta de saciedade a uma refeição e maior sensibilidade no controlo do apetite. Um estudo subsequente dos mesmos autores, em que os indivíduos com excesso ponderal e obesos, foram sujeitos a um programa similar de exercício, mostrou uma redução significativa das concentrações em jejum de peptídeo gástrico inibitório e de leptina, tanto em jejum como num período pós-prandial, e não mostrou nenhum efeito significativo nas concentrações plasmáticas de CCK⁽³⁹⁾.

Em relação aos peptídeos em que não se verificaram alterações significativas nas suas concentrações plasmáticas, em estudos anteriores foi relatado que o exercício físico crónico também não provocava alteração na CCK em jejum em homens ativos⁽⁴⁰⁾, que o PYY sofria um aumento significativo em adolescentes com excesso de peso submetidos a um programa de exercício de 32 semanas⁽⁴¹⁾ e que a libertação de GLP-1 estava significativamente aumentada nos primeiros 30 minutos pós-prandiais em adolescentes normoponderais e obesos em resposta a um programa de 5 dias de exercício⁽⁴²⁾. No entanto, todos estes estudos apresentam condicionantes, nomeadamente: não terem sido aplicados em indivíduos obesos, aliarem ao exercício um programa de dieta e não terem estado associados à perda de peso, respetivamente.

Os efeitos do exercício físico na modulação do apetite envolvem duas vias: um aumento da motivação para comer (orexigénica) e, concomitantemente, um aumento na saciedade decorrente de uma refeição. A intensidade com que cada uma acontece não é igual em todos os indivíduos submetidos ao exercício, e, assim, isto pode determinar se os indivíduos são capazes de perder peso com o exercício, ou se por outro lado, com mudanças fisiológicas e psicológicas, mantêm o peso através da compensação energética, o que traduz uma resistência à perda de peso^(43, 44).

Em suma, com o exercício físico parece haver uma melhoria no controlo do apetite em indivíduos com excesso de peso/obesos o que proporciona a adoção de comportamentos alimentares mais adequados em resposta à ingestão energética prévia⁽³⁹⁾.

Perda de peso induzida por cirurgia bariátrica e alterações hormonais relacionadas com a saciedade

A cirurgia bariátrica é amplamente aceite como o tratamento mais eficaz para a obesidade mórbida ⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾ e, dependendo do tipo de cirurgia, também muito eficaz na resolução da diabetes.⁽⁴⁶⁾ Existem vários tipos de cirurgias bariátricas, entre as quais a Banda Gástrica, o *Sleeve* Gástrico (SG), a Derivação Bilio-pancreática, o Duodenal *Switch* e o *Bypass* Gástrico em Y de Roux (BGYR)⁽⁴⁸⁾. O objetivo da cirurgia bariátrica é provocar uma redução acentuada da ingestão energética, desencadeando uma sensação de saciedade precoce e aumentada através da redução dos sinais de fome, bem como (nas técnicas mistas) contornar partes

importantes do trato digestivo, promovendo um trânsito alimentar rápido, o que resulta numa malabsorção parcial⁽⁴⁹⁾. Neste trabalho, serão focados apenas dois tipos de cirurgia bariátrica, o SG e o BGYR.

O BGYR tornou-se a cirurgia bariátrica mais praticada em muitas partes do mundo⁽⁵⁰⁾. Consiste numa cirurgia restritiva e malabsortiva, na qual o volume gástrico é reduzido, criando-se uma pequena bolsa gástrica com capacidade para apenas 15-30ml, junto à junção gastroesofágica, e na criação de uma anastomose gastrojejunal, capaz de desviar os nutrientes diretamente do estômago para o jejuno proximal. Os mecanismos de ação do BGYR não estão completamente esclarecidos, mas incluem a combinação da redução do tamanho do estômago, alterações na motilidade gastrointestinal devido ao aumento do esvaziamento gástrico e alterações hormonais e neuronais devido ao redireccionamento dos nutrientes e ao rearranjo anatómico⁽⁵¹⁾. O SG é um procedimento meramente restritivo que consiste numa gastrectomia parcial do fundo e corpo do estômago, dando origem a uma estrutura tubular cujo tamanho e forma se assemelham ao de uma banana⁽⁵²⁾. Assim como no BGYR, no SG os mecanismos que levam a uma perda de peso sustentada e à remissão da diabetes ainda não são claros, mas existe evidência crescente que sugere que este é um procedimento metabólico que envolve alterações favoráveis ao nível de alterações neuro-hormonais, devido à ressecção do estômago, e ao nível do aumento da velocidade do esvaziamento gástrico^(52, 53).

Dada a eficácia dos procedimentos, o número de cirurgias bariátricas realizadas tem crescido⁽⁵⁴⁾. Atualmente, o trato gastrointestinal é considerado um órgão endócrino ativo e complexo, que, se modificado corretamente, pode exercer um controlo incomparável no apetite, metabolismo e no bem-estar⁽⁵⁵⁾. Assim, uma

das razões apontadas para o sucesso na manutenção a longo prazo da perda de peso está relacionado com as alterações no controlo do apetite decorrentes destas cirurgias⁽⁵⁶⁾.

Começando pelo BGYR, ao nível da grelina, os resultados não são consistentes. A maioria dos estudos descreve uma redução significativa dos níveis plasmáticos em jejum de grelina^(26, 50, 57-59), o que pode assim ser interpretado como parte da receita para o sucesso desta cirurgia bariátrica, já que níveis baixos desta hormona orexigénica não irão contribuir para a sensação de fome⁽⁴⁸⁾. No entanto existem outros trabalhos que não mostram alterações significativas⁽⁶⁰⁾ e ainda outros que mostram um aumento significativo⁽⁶¹⁾. Dadas as diferenças, o que se sugere é que o efeito da cirurgia nos níveis plasmáticos de grelina depende da porção do fundo gástrico afetada pelo procedimento cirúrgico⁽⁵⁰⁾. Em relação aos níveis de leptina em jejum, após a cirurgia, diminuem significativamente e continuam a diminuir progressivamente com a perda de peso^(46, 61). No que toca aos níveis de insulina, o que a evidência sugere é que, após a cirurgia, as concentrações em jejum desta hormona diminuem e que ocorre uma diminuição da resistência à sua ação (1 semana após a intervenção). Isto reflete uma rápida melhoria do controlo glicémico mesmo antes da ocorrência de uma perda de peso significativa^(46, 50, 62) e ainda uma melhoria da sensibilidade à insulina quer hepática quer periférica durante os primeiros dois anos após o BGYR⁽⁴⁷⁾. Tanto os valores plasmáticos pós-prandiais de GLP-1 como de PYY encontram-se significativamente aumentados logo na primeira semana após a realização deste tipo de cirurgia bariátrica^(50, 63). Níveis pós-prandiais exagerados destes dois peptídeos atuam cumulativamente no sentido de aumentar a perceção de saciedade, levando a uma

redução da ingestão alimentar e energética⁽⁶⁴⁾. Quanto à CCK, parece que pode haver um aumento da sua concentração ⁽⁶⁵⁾ mas um outro trabalho não verificou qualquer tipo de alterações neste parâmetro após o BGYR⁽⁶⁶⁾.

No que concerne ao SG, estudos que avaliaram as alterações nos níveis plasmáticos em jejum e pós-prandiais de grelina mostram que, em relação ao período pré-operatório, estes se encontram significativa e marcadamente reduzidos logo após a cirurgia^(50, 67) e que esta redução permanece estável ao longo do tempo^(60, 68). Em comparação com o BGYR e com os outros tipos de cirurgia bariátrica, esta redução nos níveis de grelina registada nos doentes submetidos a SG é muito mais proeminente^(50, 65) e contribui para a grande supressão de apetite registada, o que pode ser justificado pelo facto de, nesta intervenção, se proceder à ressecção do fundo gástrico, o principal local de produção desta hormona no corpo humano, ^(60, 61) Para a leptina, também se verifica uma redução significativa das concentrações plasmáticas logo ao fim de uma semana de pós-operatório, sendo que se verifica que estas concentrações continuam a diminuir à medida que os doentes prosseguem com a perda de peso. Ainda em relação à leptina, não se verificam diferenças significativas entre os doentes submetidos a SG e a BGYR^(46, 61). Quanto à insulina em jejum, tal como no BYGR, após a realização do SG também ocorre uma diminuição destes níveis e um aumento da sensibilidade à sua ação, mesmo antes da ocorrência de uma perda de peso significativa⁽⁴⁶⁾. Passando aos valores de GLP-1 e PYY, neste tipo de procedimento cirúrgico (SG), novamente à semelhança do que acontece no BGYR, ocorrem libertações pós-prandiais exageradas de ambos os peptídeos, que podem ser explicadas pelo esvaziamento gástrico acelerado e pelo contacto precoce das células enteroendócrinas (células L) do intestino com o quimo e que contribuem para uma atenuação significativa do

apetite^(50, 60, 65). Por fim, no que se refere à CCK, parece que esta também aumenta após o SG, e de forma mais marcada do que no BGYR⁽⁶⁵⁾.

Em síntese, estes dois procedimentos de cirurgia da obesidade induzem alterações nos padrões hormonais ligeiramente diferentes ao longo do tempo, embora em termos de perda de peso, IMC e controlo glicémico produzam efeitos comparáveis. Relativamente ao consumo alimentar, apesar deste se manter reduzido nos doentes submetidos a estes dois tipos de intervenção, parece que os doentes submetidos a BGYR demonstram um reganho do apetite durante o período de *follow-up*, ao contrário do que se verifica nos doentes submetidos a SG, que mantém um melhor controlo do apetite durante esse período. Com base nisto, o SG, enquanto técnica exclusivamente restritiva, pode ser apontado como uma alternativa confiável aos procedimentos restritivos e malabsortivos, como é o caso do BGYR, já que o apetite reduzido desempenha um papel fundamental na perda de peso e manutenção dessa perda a longo prazo.

Análise Crítica e Conclusões

Dado que a maioria dos doentes obesos, capazes de perder peso, recuperam o peso perdido a longo prazo, a manutenção de uma perda de peso sustentada é um dos maiores desafios no tratamento da obesidade^(69, 70).

A prática de exercício físico adequado e planeado e a modificação da ingestão alimentar são duas das medidas mais simples para controlar a obesidade. O controlo do apetite é um processo complexo, cuja regulação envolve inúmeros fatores como peptídeos gastrointestinais, hormonas e neurotransmissores que

fornece sinais orexigénicos e anorexigénicos que produzem efeitos específicos na sua regulação⁽⁷¹⁾.

Quando a perda de peso em indivíduos obesos é alcançada através de restrição energética, surgem alterações hormonais ao nível da saciedade como o aumento da grelina e a diminuição dos níveis de peptídeos como o GLP-1, a CCK ou o PYY, o que afeta diretamente o controlo do apetite e pode levar facilmente a um aumento da ingestão alimentar devido a uma maior sensação de fome⁽³³⁾.

No caso da perda de peso induzida pela prática de exercício físico crónico, parece que também ocorre um aumento do consumo alimentar e fome gerados pelo aumento dos níveis de grelina acilada em jejum, no entanto isto parece ser compensado por uma melhoria na saciedade e maior sensibilidade no controlo do apetite em resposta à refeição que surge devido à maior libertação de GLP-1 pós-prandial⁽³⁹⁾.

A perda de peso mediada pela cirurgia bariátrica, BGYR ou SG, em doentes obesos parece ser acompanhada por uma redução no apetite. Esta redução deve-se à diminuição dos níveis de grelina que acontece em ambos os procedimentos cirúrgicos, no entanto é mais marcada nos doentes submetidos a SG, uma vez que aqui os valores de grelina podem descer até níveis muito baixos. Assim, nos doentes submetidos a cirurgia, o consumo alimentar tem tendência a manter-se diminuído durante mais tempo, o que pode favorecer uma maior perda de peso e uma melhor e mais fácil manutenção do peso perdido, em comparação com as restantes estratégias de perda de peso^(26, 57, 61, 67).

Apesar de o contexto hormonal de regulação do apetite se apresentar favorecido em situações de cirurgia bariátrica, em comparação com os efeitos hormonais gerados pela perda de peso através de restrição energética de forma

isolada, ou através do aumento da prática de atividade física, é importante ressaltar que a perda de peso e a sua manutenção só podem ser asseguradas com controle da ingestão alimentar.

A relação existente entre o comportamento alimentar humano e a obesidade é de extrema complexidade e envolve várias vertentes, entre elas, a biológica, a psicológica e a social. A evidência atualmente disponível ainda não faz a ligação entre todas estas dimensões do controle do apetite e saciedade, a perda de peso e a manutenção da mesma. Neste sentido, seria interessante a realização de mais estudos que comparassem diferentes estratégias para a perda de peso, isoladamente e em conjunto (intervenções multidisciplinares) e os respectivos efeitos nas várias vertentes que influenciam o comportamento alimentar.

Referências

1. Organization WH. Obesity and overweight. 2017. Disponível em: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Chaudhri OB, Wynne K, Bloom SR. Can gut hormones control appetite and prevent obesity? *Diabetes care*. 2008; 31 Suppl 2:S284-9.
3. Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *International journal of obesity (2005)*. 2015; 39(8):1188-96.
4. Lenard NR, Berthoud HR. Central and peripheral regulation of food intake and physical activity: pathways and genes. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2008; 16 Suppl 3:S11-22.
5. Anastasiou CA, Karfopoulou E, Yannakoulia M. Weight regaining: From statistics and behaviors to physiology and metabolism. *Metabolism: clinical and experimental*. 2015; 64(11):1395-407.
6. Maric G, Gazibara T, Zaletel I, Labudovic Borovic M, Tomanovic N, Ciric M, et al. The role of gut hormones in appetite regulation (review). *Acta physiologica Hungarica*. 2014; 101(4):395-407.
7. Chaudhri O, Small C, Bloom S. Gastrointestinal hormones regulating appetite. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2006; 361(1471):1187-209.
8. Hellstrom PM. Satiety signals and obesity. *Current opinion in gastroenterology*. 2013; 29(2):222-7.
9. le Roux CW, Batterham RL, Aylwin SJ, Patterson M, Borg CM, Wynne KJ, et al. Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated with reduced satiety. *Endocrinology*. 2006; 147(1):3-8.
10. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2007; 8(1):21-34.
11. Shukla AP, Buniak WI, Aronne LJ. Treatment of obesity in 2015. *Journal of cardiopulmonary rehabilitation and prevention*. 2015; 35(2):81-92.
12. Kushner RF. Weight Loss Strategies for Treatment of Obesity: Lifestyle Management and Pharmacotherapy. *Progress in cardiovascular diseases*. 2018
13. Kushner RF. Weight loss strategies for treatment of obesity. *Progress in cardiovascular diseases*. 2014; 56(4):465-72.
14. Bray GA, Fruhbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet (London, England)*. 2016; 387(10031):1947-56.
15. National Clinical Guideline C. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. In: *Obesity: Identification, Assessment and Management of Overweight and Obesity in Children, Young People and Adults: Partial Update of CG43*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright (c) National Clinical Guideline Centre, 2014.; 2014.
16. Alamuddin N, Bakizada Z, Wadden TA. Management of Obesity. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016; 34(35):4295-305.

17. Ryan D, Heaner M. Guidelines (2013) for managing overweight and obesity in adults. Preface to the full report. Obesity (Silver Spring, Md). 2014; 22 Suppl 2:S1-3.
18. Colquitt JL, Pickett K, Loveman E, Frampton GK. Surgery for weight loss in adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2014(8):Cd003641.
19. Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. Journal of internal medicine. 2013; 273(3):219-34.
20. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2015; 100(2):342-62.
21. Sumithran P, Proietto J. The defence of body weight: a physiological basis for weight regain after weight loss. Clinical science (London, England : 1979). 2013; 124(4):231-41.
22. Evert AB, Franz MJ. Why Weight Loss Maintenance Is Difficult. Diabetes spectrum : a publication of the American Diabetes Association. 2017; 30(3):153-56.
23. Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, Murphy E, Chu F, Leibel RL. Effects of weight change on plasma leptin concentrations and energy expenditure. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1997; 82(11):3647-54.
24. Lien LF, Haqq AM, Arlotto M, Slentz CA, Muehlbauer MJ, McMahon RL, et al. The STEDMAN project: biophysical, biochemical and metabolic effects of a behavioral weight loss intervention during weight loss, maintenance, and regain. Omics : a journal of integrative biology. 2009; 13(1):21-35.
25. Kissileff HR, Thornton JC, Torres MI, Pavlovich K, Mayer LS, Kalari V, et al. Leptin reverses declines in satiation in weight-reduced obese humans. The American journal of clinical nutrition. 2012; 95(2):309-17.
26. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. The New England journal of medicine. 2002; 346(21):1623-30.
27. Hill BR, Rolls BJ, Roe LS, De Souza MJ, Williams NI. Ghrelin and peptide YY increase with weight loss during a 12-month intervention to reduce dietary energy density in obese women. Peptides. 2013; 49:138-44.
28. Crujeiras AB, Goyenechea E, Abete I, Lage M, Carreira MC, Martinez JA, et al. Weight regain after a diet-induced loss is predicted by higher baseline leptin and lower ghrelin plasma levels. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2010; 95(11):5037-44.
29. Pfluger PT, Kampe J, Castaneda TR, Vahl T, D'Alessio DA, Kruthaupt T, et al. Effect of human body weight changes on circulating levels of peptide YY and peptide YY3-36. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2007; 92(2):583-8.
30. Chearskul S, Delbridge E, Shulkes A, Proietto J, Kriketos A. Effect of weight loss and ketosis on postprandial cholecystokinin and free fatty acid concentrations. The American journal of clinical nutrition. 2008; 87(5):1238-46.
31. de Luis DA, Gonzalez Sagrado M, Conde R, Aller R, Izaola O. Decreased basal levels of glucagon-like peptide-1 after weight loss in obese subjects. Annals of nutrition & metabolism. 2007; 51(2):134-8.
32. Adam TC, Lejeune MP, Westerterp-Plantenga MS. Nutrient-stimulated glucagon-like peptide 1 release after body-weight loss and weight maintenance in human subjects. The British journal of nutrition. 2006; 95(1):160-7.

33. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *The New England journal of medicine*. 2011; 365(17):1597-604.
34. King NA, Caudwell P, Hopkins M, Byrne NM, Colley R, Hills AP, et al. Metabolic and behavioral compensatory responses to exercise interventions: barriers to weight loss. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2007; 15(6):1373-83.
35. Martins C, Morgan L, Truby H. A review of the effects of exercise on appetite regulation: an obesity perspective. *International journal of obesity (2005)*. 2008; 32(9):1337-47.
36. Martins C, Truby H, Morgan LM. Short-term appetite control in response to a 6-week exercise programme in sedentary volunteers. *The British journal of nutrition*. 2007; 98(4):834-42.
37. Deighton K, Batterham RL, Stensel DJ. Appetite and gut peptide responses to exercise and calorie restriction. The effect of modest energy deficits. *Appetite*. 2014; 81:52-9.
38. Martins C, Kulseng B, King NA, Holst JJ, Blundell JE. The effects of exercise-induced weight loss on appetite-related peptides and motivation to eat. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010; 95(4):1609-16.
39. Martins C, Kulseng B, Rehfeld JF, King NA, Blundell JE. Effect of chronic exercise on appetite control in overweight and obese individuals. *Medicine and science in sports and exercise*. 2013; 45(5):805-12.
40. Bailey DM, Davies B, Castell LM, Newsholme EA, Calam J. Physical exercise and normobaric hypoxia: independent modulators of peripheral cholecystokinin metabolism in man. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2001; 90(1):105-13.
41. Jones TE, Basilio JL, Brophy PM, McCammon MR, Hickner RC. Long-term exercise training in overweight adolescents improves plasma peptide YY and resistin. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2009; 17(6):1189-95.
42. Chanoine JP, Mackelvie KJ, Barr SI, Wong AC, Meneilly GS, Elahi DH. GLP-1 and appetite responses to a meal in lean and overweight adolescents following exercise. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2008; 16(1):202-4.
43. King NA, Caudwell PP, Hopkins M, Stubbs JR, Naslund E, Blundell JE. Dual-process action of exercise on appetite control: increase in orexigenic drive but improvement in meal-induced satiety. *The American journal of clinical nutrition*. 2009; 90(4):921-7.
44. King NA, Horner K, Hills AP, Byrne NM, Wood RE, Bryant E, et al. Exercise, appetite and weight management: understanding the compensatory responses in eating behaviour and how they contribute to variability in exercise-induced weight loss. *British journal of sports medicine*. 2012; 46(5):315-22.
45. Smith BR, Schauer P, Nguyen NT. Surgical approaches to the treatment of obesity: bariatric surgery. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2008; 37(4):943-64.
46. Woelnerhanssen B, Peterli R, Steinert RE, Peters T, Borbely Y, Beglinger C. Effects of postbariatric surgery weight loss on adipokines and metabolic parameters: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy--a prospective randomized trial. *Surgery for obesity and related*

diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery. 2011; 7(5):561-8.

47. Tamboli RA, Breitman I, Marks-Shulman PA, Jabbour K, Melvin W, Williams B, et al. Early weight regain after gastric bypass does not affect insulin sensitivity but is associated with elevated ghrelin. *Obesity* (Silver Spring, Md). 2014; 22(7):1617-22.

48. Beckman LM, Beckman TR, Earthman CP. Changes in gastrointestinal hormones and leptin after Roux-en-Y gastric bypass procedure: a review. *Journal of the American Dietetic Association*. 2010; 110(4):571-84.

49. Brolin RE. Bariatric surgery and long-term control of morbid obesity. *Jama*. 2002; 288(22):2793-6.

50. Peterli R, Wolnerhanssen B, Peters T, Devaux N, Kern B, Christoffel-Courtin C, et al. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. *Annals of surgery*. 2009; 250(2):234-41.

51. Crookes PF. Surgical treatment of morbid obesity. *Annual review of medicine*. 2006; 57:243-64.

52. Melissas J, Koukouraki S, Askoxylakis J, Stathaki M, Daskalakis M, Perisinakis K, et al. Sleeve gastrectomy: a restrictive procedure? *Obesity surgery*. 2007; 17(1):57-62.

53. Brethauer SA. Sleeve gastrectomy. *The Surgical clinics of North America*. 2011; 91(6):1265-79, ix.

54. Ionut V, Bergman RN. Mechanisms responsible for excess weight loss after bariatric surgery. *Journal of diabetes science and technology*. 2011; 5(5):1263-82.

55. Michalakis K, le Roux C. Gut hormones and leptin: impact on energy control and changes after bariatric surgery--what the future holds. *Obesity surgery*. 2012; 22(10):1648-57.

56. Doucet E. Gastrointestinal peptides after bariatric surgery and appetite control: are they in tuning? *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2008; 11(5):645-50.

57. Lin E, Gletsu N, Fugate K, McClusky D, Gu LH, Zhu JL, et al. The effects of gastric surgery on systemic ghrelin levels in the morbidly obese. *Archives of surgery* (Chicago, Ill : 1960). 2004; 139(7):780-4.

58. Roth CL, Reinehr T, Schernthaner GH, Kopp HP, Kriwanek S, Schernthaner G. Ghrelin and obestatin levels in severely obese women before and after weight loss after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obesity surgery*. 2009; 19(1):29-35.

59. Fruhbeck G, Rotellar F, Hernandez-Lizoain JL, Gil MJ, Gomez-Ambrosi J, Salvador J, et al. Fasting plasma ghrelin concentrations 6 months after gastric bypass are not determined by weight loss or changes in insulinemia. *Obesity surgery*. 2004; 14(9):1208-15.

60. Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Annals of surgery*. 2008; 247(3):401-7.

61. Kalinowski P, Paluszkievicz R, Wroblewski T, Remiszewski P, Grodzicki M, Bartoszewicz Z, et al. Ghrelin, leptin, and glycemic control after sleeve gastrectomy versus Roux-en-Y gastric bypass-results of a randomized clinical trial. *Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2017; 13(2):181-88.

62. Chronaiou A, Tsoli M, Kehagias I, Leotsinidis M, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Lower ghrelin levels and exaggerated postprandial peptide-YY, glucagon-like peptide-1, and insulin responses, after gastric fundus resection, in patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass: a randomized clinical trial. *Obesity surgery*. 2012; 22(11):1761-70.
63. le Roux CW, Welbourn R, Werling M, Osborne A, Kokkinos A, Laurenus A, et al. Gut hormones as mediators of appetite and weight loss after Roux-en-Y gastric bypass. *Annals of surgery*. 2007; 246(5):780-5.
64. le Roux CW, Aylwin SJ, Batterham RL, Borg CM, Coyle F, Prasad V, et al. Gut hormone profiles following bariatric surgery favor an anorectic state, facilitate weight loss, and improve metabolic parameters. *Annals of surgery*. 2006; 243(1):108-14.
65. Peterli R, Steinert RE, Woelnerhanssen B, Peters T, Christoffel-Courtin C, Gass M, et al. Metabolic and hormonal changes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a randomized, prospective trial. *Obesity surgery*. 2012; 22(5):740-8.
66. Rubino F, Gagner M, Gentileschi P, Kini S, Fukuyama S, Feng J, et al. The early effect of the Roux-en-Y gastric bypass on hormones involved in body weight regulation and glucose metabolism. *Annals of surgery*. 2004; 240(2):236-42.
67. Langer FB, Reza Hoda MA, Bohdjalian A, Felberbauer FX, Zacherl J, Wenzl E, et al. Sleeve gastrectomy and gastric banding: effects on plasma ghrelin levels. *Obesity surgery*. 2005; 15(7):1024-9.
68. Bohdjalian A, Langer FB, Shakeri-Leidenmuhler S, Gfrerer L, Ludvik B, Zacherl J, et al. Sleeve gastrectomy as sole and definitive bariatric procedure: 5-year results for weight loss and ghrelin. *Obesity surgery*. 2010; 20(5):535-40.
69. Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *The American journal of clinical nutrition*. 2001; 74(5):579-84.
70. Dombrowski SU, Knittle K, Avenell A, Araujo-Soares V, Sniehotta FF. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014; 348:g2646.
71. Wadikar DD, Premavalli KS. Appetite control and obesity. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2012; 52(10):949-56.